

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2008 年 1 月 3 日 (03.01.2008)

PCT

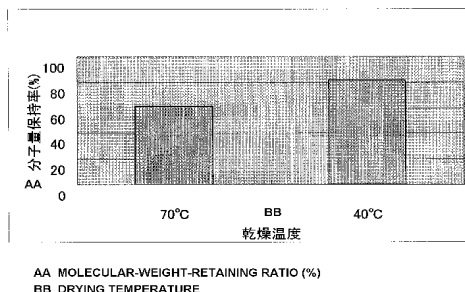
(10) 国際公開番号
WO 2008/001633 A1

- (51) 国際特許分類:
C08G 63/08 (2006.01) *A61L 31/00* (2006.01)
A61L 17/00 (2006.01) *C08G 63/90* (2006.01)
A61L 27/00 (2006.01) *C08L 101/16* (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2007/062212
- (22) 国際出願日: 2007 年 6 月 18 日 (18.06.2007)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
 特願2006-178805 2006 年 6 月 28 日 (28.06.2006) JP
 特願2006-178808 2006 年 6 月 28 日 (28.06.2006) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): グンゼ株式会社 (GUNZE LIMITED) [JP/JP]; 〒6238511 京都府綾部市青野町膳所 1 番地 Kyoto (JP).
- (72) 発明者; および
 (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 有村 英俊 (ARIMURA, Hidetoshi) [JP/JP]; 〒6238512 京都府綾部市井倉新町石風呂 1 番地 グンゼ株式会社研究開発センター内 Kyoto (JP). 高橋 佳丈 (TAKAHASHI, Yoshitake) [JP/JP]; 〒6238512 京都府綾部市井倉新町石風呂 1 番地 グンゼ株式会社研究開発センター内 Kyoto (JP). 山内 康治 (YAMAUCHI, Koji) [JP/JP]; 〒6238513 京都府綾部市青野町薬ヶ市 4 6 グンゼ株式会社 メディカル材料センター内 Kyoto (JP).
- (74) 代理人: 三枝 英二, 外 (SAEGUSA, Eiji et al.); 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町 1-7-1 北浜 T N K ビル Osaka (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH,

[続葉有]

(54) Title: BIO-DEGRADABLE/ABSORBABLE POLYMER HAVING REDUCED METAL CATALYST CONTENT, AND PROCESS FOR PRODUCTION THEREOF

(54) 発明の名称: 金属触媒の含有量が少ない生体内分解吸収性高分子及びその製法



(57) Abstract: Disclosed are: a safe bio-degradable/absorbable polymer having an extremely low metal catalyst content while retaining properties desired for a medical implant; a process for the production of the polymer; and a method for reducing the content of a metal catalyst in a bio-degradable/absorbable polymer, which can be applied on an industrial scale. Specifically, disclosed is a process for the production of a bio-degradable/absorbable polymer having a content of a metal catalyst of less than 1 ppm in terms of a metal, comprising the following steps (1) and (2): (1) copolymerizing lactide and ϵ -caprolactone at a molar ratio ranging from 40/60 to 60/40 in the presence of a metal catalyst to produce a copolymer; and (2) washing the copolymer with a mixed solvent comprising acetic acid and isopropanol at a ratio ranging from 25/75 to 45/55 by volume at a temperature lower than 40°C, and then drying the copolymer. Also specifically disclosed is a process for the production of a bio-degradable/absorbable polymer having a content of a metal catalyst of less than 1 ppm in terms of a metal, comprising the following steps (1) and (2): (1) copolymerizing lactide and ϵ -caprolactone at a molar ratio ranging from 65/35 to 85/15 in the presence of a metal catalyst to produce a copolymer; and (2) washing the copolymer with a mixed solvent comprising acetic acid and isopropanol at a ratio ranging from 45/55 to 55/45 by volume at a temperature lower than 40°C, and then drying the copolymer.

(57) 要約: 本発明は、医療用インプラント等に適した所望の物性を保持しつつ、金属触媒含有量の極めて低い安全な生体内分解吸収性高分子、及びその製法を提供する。本発明は、また、工業規模で利用可能な、生体内分解吸収性高分子中の金属触媒含有量の低減化方法を提供する。金属触媒の含有量が金属換算で 1 ppm 未満である生体内分解吸収性高分子の製法であって、(1) モル比 40/60~60/40 の範囲のラクチドと ϵ -カプロラクトンを、金属触媒

[続葉有]

WO 2008/001633 A1



BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY,

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

の存在下で共重合させて共重合体を製造する工程、及び(2)該共重合体を、40℃未満の温度で、酢酸とイソプロパノールを体積比25/75~45/55の範囲で含む混合溶媒で洗浄及び乾燥する工程を有することを特徴とする製法、並びに、金属触媒の含有量が金属換算で1ppm未満である生体内分解吸収性高分子の製法であって、(1)モル比65/35~85/15の範囲のラクチドとε-カプロラク톤を、金属触媒の存在下で共重合させて共重合体を製造する工程、及び(2)該共重合体を、40℃未満の温度で、酢酸とイソプロパノールを体積比45/55~55/45の範囲で含む混合溶媒で洗浄及び乾燥する工程を有することを特徴とする製法。

明 細 書

金属触媒の含有量が少ない生体内分解吸収性高分子及びその製法 技術分野

[0001] 本発明は金属触媒の含有量(残存量)が少ない生体内分解吸収性高分子及びその製法に関する。具体的には、金属触媒を用いて生体内分解吸収性高分子を合成した後、得られた生体内分解吸収性高分子中の金属触媒の含有量を低減化する技術に関する。

背景技術

[0002] 従来、生体内分解吸収性高分子としては、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリカプロラクトン、トリメチレンカーボネート、ポリジオキサン及びこれらの共重合体などが知られている。これらは、生体内で分解・吸収されることから、縫合糸、骨接合材などの医療用インプラントとして利用されている。

[0003] こうした高分子化合物の合成には、例えば、オクチル酸スズなどの重金属系の触媒が多用されるため、合成された高分子化合物中には金属触媒が残存することになる。この高分子化合物を、医療用インプラントとして用いた場合、高分子の分解とともに金属触媒が体内に暴露される。金属触媒は、その種類によって異なるが、一定以上の濃度であると人体に対し免疫毒性、遺伝毒性、神経毒性等の悪影響を引き起こす恐れがある。従って、これらの高分子を医療用インプラントとして用いる場合は、出来るだけ金属触媒の残存量を少なくすることが必要である。

[0004] その一方、インプラント用途の高分子では、一定以上の分子量、強度等の特性が要求される。このような高分子を得るためには、重合過程において、ある程度以上の金属触媒の添加を要するため、重合反応後に高分子に残存する金属触媒を除去することが必要となる。しかしながら、金属触媒の除去は容易ではなく工業的に困難を伴う場合が多い。

[0005] 例えば、高分子化合物を有機溶媒に溶解した後、金属触媒を再沈殿させて除去する方法がある(例えば、特許文献1)。しかし、この方法は、大量の溶媒を必要とすることに加え、高分子の溶解による分子量の大幅な低下をきたしてしまうため、医療用具

のように一定以上の強度が必要とされる材料の製造には適していない。また、再沈殿の際に高分子は多くの気泡を含有する形状になってしまうため成形後気泡を有しやすくなる等の問題があり、工業生産には向いていない。

[0006] また、特許文献2には、ラクチドと ϵ -カプロラクトンとの共重合体の製造法が示されており、最終的な金属触媒の含有量については記載されていない。この公報において、モノマーと相対的に $10^{-7} \sim 10^{-3} \text{ mol/mol}$ の触媒を用いると記載されているが、その実施例では、触媒量を単量体のモルあたり 10^{-5} mol/mol (金属含有量で2 ppm)を加えると記載されるのみであり、金属触媒の含有量をより少なくすることについて具体的な開示はない。

[0007] また、特許文献3では、ラクチドとカプロラクトンに金属触媒を1～20ppm、高級アルコールを0.01～0.5wt%添加して、減圧下で10～40日間重合させ、高分子量の生体内分解吸収性高分子を得る方法が記載されている。しかし、この方法で得られる高分子は、末端が高級アルコールで修飾されているため、現在まで使用されてきた生体内吸収性高分子と異なる物性(例えば、吸収性、安全性)を有すると考えられ、多くの検証が必要である。また、金属触媒量の使用量が少なすぎるため、重合時間も長く工業的には適していない。

特許文献1:特表昭60-501217号公報の実施例I等

特許文献2:特表平6-501045号公報

特許文献3:特開2000-191753号公報

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0008] 本発明は、医療用インプラント等に適した所望の物性を保持しつつ、金属触媒含有量の極めて低い安全な生体内分解吸収性高分子、及びその製法を提供することを目的とする。本発明は、また、工業規模で利用可能な、生体内分解吸収性高分子中の金属触媒含有量の低減化方法を提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

[0009] 本発明者は、上記の課題を解決するために鋭意研究を行った結果、金属触媒の存在下、ラクチド(乳酸環状二量体)と ϵ -カプロラクトンとを所定のモル比で共重合さ

せて得られる生体内分解吸収性高分子を、酢酸とイソプロパノールとを所定の体積比で含む混合溶媒で洗浄することにより、金属触媒の含有量を金属換算で1ppm未満にすることができることを見いだした。

[0010] 具体的には、本発明者は、金属触媒を用いて、モル比で40/60～60/40のラクチド(乳酸環状二量体)と ϵ -カプロラクトンとを共重合させて共重合体を得て、この共重合体を、酢酸とイソプロパノールを体積比25/75～45/55の範囲で含む混合溶媒で洗浄し、乾燥することにより、分子量を大幅に低下させることなく、金属触媒を効果的に除去できることを見出した。以下、この発明を「第I発明」とも呼ぶ。

[0011] また、本発明者は、金属触媒を用いて、モル比で65/35～85/15のラクチド(乳酸環状二量体)と ϵ -カプロラクトンとを共重合させて共重合体を得て、この共重合体を、酢酸とイソプロパノールを体積比45/55～55/45の範囲で含む混合溶媒で洗浄し、乾燥することにより、分子量を大幅に低下させることなく、金属触媒を効果的に除去できることを見出した。以下、この発明を「第II発明」とも呼ぶ。

[0012] 以下、本発明を詳述する。

[0013] 第I発明

1. 生体内分解吸収性高分子

本発明における生体内分解吸収性高分子は、ラクチド/ ϵ -カプロラクトン共重合体であり、ラクチドとカプロラクトンのモル比が40/60～60/40、好ましくは45/55～55/45の範囲からなる共重合体である。

[0014] 本発明における生体内分解吸収性高分子の重量平均分子量(Mw)は、50000～800000程度、特に100000～500000程度である。かかる範囲であれば、強度、分解性、加工性等の物性の点で、医療用インプラントに適したものとなる。

[0015] 生体内分解吸収性高分子に含まれる金属は、後述の生体内分解吸収性高分子を製造する重合反応に用いられる金属触媒に由来する。かかる金属としては、ナトリウム、カリウム、アルミニウム、チタン、亜鉛、スズなどが例示される。例えば、重合反応において、オクチル酸スズを用いた場合、主な含有金属はスズとなる。

[0016] 本発明の生体内分解吸収性高分子は、該高分子中の金属触媒の含有量が金属換算で1 ppm未満ときわめて少ない。高分子中の金属触媒の含有量(金属換算)は、

好ましくは0.1～0.95 ppm、より好ましくは0.1～0.7 ppm、特に好ましくは0.1～0.5 ppmである。これにより本発明の生体内分解吸収性高分子を医療用インプラントとして用いた場合でも、人体に免疫毒性、遺伝毒性、神経毒性等を引き起こす恐れはほとんどない。

- [0017] 金属触媒の含有量(金属換算)の測定は、高分子に硫酸／硝酸混液(1:1、体積比)を加え、これを加熱して有機成分を分解した後、金属標準液を基準として、該溶液中に含有する金属をプラズマ発光分析機で定量することにより実施する。オクチル酸スズを触媒として用いた場合の測定例を、試験例I-1(1)に示す。

2. 生体内分解吸収性高分子の製造

本発明の金属触媒の含有量が少ない生体内分解吸収性高分子は、金属触媒の存在下、ラクチドと ϵ -カプロラクトンとを重合させて共重合体を製造し、該共重合体を酢酸とイソプロパノールを体積比25/75～45/55の範囲で含む混合溶媒で洗浄及び乾燥することにより製造される。この製造方法を用いると、生体内分解吸収性高分子中の金属触媒の含有量(金属換算)を1 ppm未満に低減することができる。

- [0018] 以下、具体的な製法を説明する。

(1) 共重合体の製造

まず、共重合体は、ラクチドと ϵ -カプロラクトンとを金属触媒の存在下で共重合させて製造される。

- [0019] ラクチドを構成する乳酸は、L体、D体又はDL体のいずれであっても良い。好ましくはL体である。
- [0020] 金属触媒としては、ナトリウム、カリウム、アルミニウム、チタン、亜鉛、スズ等の属を含む金属触媒であり、具体的には、ナトリウムエトキシド、カリウム-*t*-ブトキシド、トリエチルアルミニウム、チタン酸テトラブチル、オクチル酸スズ(II)、2-エチルヘキサン酸スズ、トリフェニルスズアセテート、酸化スズ、酸化ジブチルスズ、シュウ酸スズ、塩化スズ、ジブチルスズジラウレートなどが挙げられる。このうち、重合反応の反応性、安全性等の点で、オクチル酸スズ(II)が好適である。
- [0021] 金属触媒の使用量は、ラクチドと ϵ -カプロラクTONの混合重量に対し、100～1000 ppm程度(金属換算で29～290 ppm程度)、好ましくは200～700 ppm程度(金属換算

で48～203 ppm)を用いる。

[0022] かかる範囲で金属触媒を使用することにより、インプラント用途に適した分子量、強度等の特性を有する共重合体を、より短時間で製造することができる。添加する金属触媒が少なすぎると、未反応のモノマーが多く残存したり、反応に時間がかかりすぎるため、工業的生産に不向きとなり、また、重合度の大きい(高分子量の)高分子が得られないという点からも好ましくない。

[0023] 共重合体は、金属触媒の存在下、ラクチドと ϵ -カプロラク톤を塊状重合等の公知の重合反応に付して製造することができる。具体的には、ラクチドと ϵ -カプロラク톤を反応容器に入れて、これに金属触媒を200～700 ppm程度(金属換算で48～203 ppm)の含有量になるように添加して、窒素雰囲気下、もしくは、常法により減圧下で110～180 °Cで2～20日間塊状重合させる。

[0024] 得られる乳酸- ϵ -カプロラク톤共重合体の重量平均分子量(Mw)は、50000～800000程度、好ましくは100000～500000程度となる。

[0025] なお、この時点で共重合体中の金属触媒の含有量(金属換算)は、重合反応で用いた金属触媒に由来する金属の含有量に相当し、48～203 ppmとなる。

(2) 共重合体の洗浄

上記(1)で得られた共重合体を、40°C未満の温度で、酢酸とイソプロパノールを体積比25/75～45/55の範囲で含む混合溶媒で洗浄することにより、金属触媒の含有量(金属換算)が1 ppm未満に低減される。

[0026] まず、金属含有量の高い共重合体の洗浄効率を良くするために、共重合体を、粉碎機等を用いて平均粒子径が0.3～4mm程度に粉碎して粒状にしておくことが好ましい。なお、平均粒子径は種々のメッシュサイズのふるいにかけて、重量比から算出する方法、或いは、抜き取って顕微鏡で観察して算出する方法による。

[0027] 洗浄溶媒は、酢酸とイソプロパノールを含む混合溶媒である。この混合溶媒は、高分子中に浸潤して酢酸と金属触媒とがキレートを生成し溶液中に抽出する働きを有している。混合溶媒中の酢酸とイソプロパノールの体積比は、25/75～45/55の範囲であり、27/73～43/57の範囲が好ましい。なお、必要に応じてイソプロパノールに加え酢酸エチルを少量添加しても良く、その場合イソプロパノールと酢酸エチル

の体積比は99／1～70／30程度であればよい。また、混合溶媒のpHは2～6程度になるように調整すればよい。

[0028] 洗浄に用いる混合溶媒の量(浴比)は、例えば、1回の洗浄あたり、高分子の乾燥重量1kgに対し1L以上、好ましくは3L以上、より好ましくは3～10L程度である。洗浄方法は、洗浄時の混合溶媒の温度を40℃未満、好ましくは15～30℃程度として、これに高分子を浸漬し攪拌する方法が採用される。混合溶媒の交換回数は、5回以上、好ましくは6～12回程度とし、トータルの洗浄時間が48時間以上、好ましくは48～96時間程度とする。

[0029] 洗浄の初期においては、高分子中の金属触媒の残存量が多いため、溶媒の浴比を比較的大きくし(例えば、高分子の乾燥重量1kgに対し4～8L程度)、及び／又は、1回当たりの洗浄溶媒の交換時間を短くすることが好ましい。洗浄の後半においては、溶媒の浴比を小さくし(高分子の乾燥重量1kgに対し3～6L程度)、及び／又は、洗浄時間を長くすることが好ましい。

[0030] 更に、この後イソプロパノールにて適宜洗浄することにより酢酸を除去することが長期保存における分子量低下の懸念を解消できるため好ましい。

[0031] 洗浄後の高分子は、乾燥工程に供される。乾燥は15～60℃程度、好ましくは20～50℃程度で、6時間以上、好ましくは10～150時間程度乾燥して有機溶媒を除去する。好ましくは、一旦、20～35℃程度で10～30時間程度予備乾燥してイソプロパノールを除去した後、35～50℃程度で40～100時間程度乾燥するのが好ましい。いずれも、乾燥は常圧～減圧(例えば、0.01～0.1Pa程度)の条件であればよく、特に、0.01～0.05Pa程度で真空乾燥するのが好ましい。かかる乾燥条件を採用することにより、高分子の分子量の低減を極力抑えることができる。

[0032] 本発明の生体内分解吸収性高分子は、上記の工程で製造されるが、該生体内分解吸収性高分子の金属触媒の含有量(金属換算)は、1ppm未満であり、好ましくは0.1～0.95ppm、より好ましくは0.1～0.7ppm、特に好ましくは0.1～0.5ppmである。

[0033] また、生体内分解吸収性高分子の重量平均分子量(Mw)は、50000～800000程度であり、好ましくは100000～650000程度、より好ましくは210000～500000程度である。

特に、洗浄前に対する洗浄後の共重合体の重量平均分子量の保持率が75%以上、さらに80%以上である。本発明の方法よれば、洗浄工程における分子量の低下を極力抑制することができる。

3. 用途

本発明の生体内分解吸収性高分子は、金属触媒の含有量(金属換算)が1 ppm未満と極めて低く、生体内に埋入しても安全であり、一般的な成形加工が容易であるという特徴を有している。そのため、医療用具原料(医療用インプラント等)として好適に用いられる。医療用インプラントとしては、縫合糸、骨接合材、骨折用固定材、組織補填材、組織補強材、組織被覆材、組織再生用基材、組織補綴材、癒着防止材、人工血管、人工弁、ステント、クリップ、繊維布、止血材、接着剤及びコーティング剤等が例示され、これらはいずれも公知の成形方法により成形することができる。

[0034]

第II発明

1. 生体内分解吸収性高分子

本発明における生体内分解吸収性高分子は、ラクチド/ ϵ -カプロラクトン共重合体であり、ラクチドとカプロラクトンのモル比が65/35~85/15、好ましくは70/30~80/20の範囲からなる共重合体である。

[0035] 本発明における生体内分解吸収性高分子の重量平均分子量(Mw)は、50000~800000程度、特に100000~500000程度である。かかる範囲であれば、強度、分解性、加工性等の物性の点で、医療用インプラントに適したものとなる。

[0036] 生体内分解吸収性高分子に含まれる金属は、後述の生体内分解吸収性高分子を製造する重合反応に用いられる金属触媒に由来する。かかる金属としては、ナトリウム、カリウム、アルミニウム、チタン、亜鉛、スズなどが例示される。例えば、重合反応において、オクチル酸スズを用いた場合、主な含有金属はスズとなる。

[0037] 本発明の生体内分解吸収性高分子は、該高分子中の金属触媒の含有量が金属換算で1 ppm未満ときわめて少ない。高分子中の金属触媒の含有量(金属換算)は、好ましくは0.1~0.95 ppm、より好ましくは0.1~0.7 ppm、特に好ましくは0.1~0.5 ppmである。これにより本発明の生体内分解吸収性高分子を医療用インプラントとして用いた場合でも、人体に免疫毒性、遺伝毒性、神経毒性等を引き起こす恐れはほとん

どない。

- [0038] 金属触媒の含有量(金属換算)の測定は、高分子に硫酸／硝酸混液(1:1、体積比)を加え、これを加熱して有機成分を分解した後、金属標準液を基準として、該溶液中に含有する金属をプラズマ発光分析機で定量することにより実施する。オクチル酸スズを触媒として用いた場合の測定例を、試験例II-1(1)に示す。

2. 生体内分解吸収性高分子の製造

本発明の金属触媒の含有量が少ない生体内分解吸収性高分子は、金属触媒の存在下、ラクチドと ϵ -カプロラクトンを重合させて共重合体を製造し、該共重合体を酢酸とイソプロパノールを体積比45/55～55/45の範囲で含む混合溶媒で洗浄及び乾燥することにより製造される。この製造方法を用いると、生体内分解吸収性高分子中の金属触媒の含有量(金属換算)を1 ppm未満に低減することができる。

- [0039] 以下、具体的な製法を説明する。

(1) 共重合体の製造

まず、共重合体は、ラクチドと ϵ -カプロラクトンとを金属触媒の存在下で共重合させて製造される。

- [0040] ラクチドを構成する乳酸は、L体、D体又はDL体のいずれであっても良い。好ましくはL体である。

- [0041] 金属触媒としては、ナトリウム、カリウム、アルミニウム、チタン、亜鉛、スズ等の属を含む金属触媒であり、具体的には、ナトリウムエトキシド、カリウム-*t*-ブトキシド、トリエチルアルミニウム、チタン酸テトラブチル、オクチル酸スズ(II)、2-エチルヘキサン酸スズ、トリフェニルスズアセテート、酸化スズ、酸化ジブチルスズ、シュウ酸スズ、塩化スズ、ジブチルスズジラウレートなどが挙げられる。このうち、重合反応の反応性、安全性等の点で、オクチル酸スズ(II)が好適である。

- [0042] 金属触媒の使用量は、ラクチドと ϵ -カプロラクトンの混合重量に対し、100～1000 ppm程度(金属換算で29～290 ppm程度)、好ましくは200～700 ppm程度(金属換算で48～203 ppm)を用いる。

- [0043] かかる範囲で金属触媒を使用することにより、インプラント用途に適した分子量、強度等の特性を有する共重合体を、より短時間で製造することができる。添加する金属

触媒が少なすぎると、未反応のモノマーが多く残存したり、反応に時間がかかりすぎるため、工業的生産に不向きとなり、また、重合度の大きい(高分子量の)高分子が得られないという点からも好ましくない。

[0044] 共重合体は、金属触媒の存在下、ラクチドと ϵ -カプロラク톤を塊状重合等の公知の重合反応に付して製造することができる。具体的には、ラクチドと ϵ -カプロラク톤を反応容器に入れて、これに金属触媒を200～700 ppm程度(金属換算で48～203 ppm)の含有量になるように添加して、窒素雰囲気下、もしくは、常法により減圧下で110～180℃で2～20日間塊状重合させる。

[0045] 得られる乳酸- ϵ -カプロラク톤共重合体の重量平均分子量(Mw)は、50000～800000程度、好ましくは100000～500000程度となる。

[0046] なお、この時点で共重合体中の金属触媒の含有量(金属換算)は、重合反応で用いた金属触媒に由来する金属の含有量に相当し、48～203 ppmとなる。

(2) 共重合体の洗浄

上記(1)で得られた共重合体を、40℃未満の温度で、酢酸とイソプロパノールを体積比45/55～55/45の範囲で含む混合溶媒で洗浄することにより、金属触媒の含有量(金属換算)が1 ppm未満に低減される。

[0047] まず、金属含有量の高い共重合体の洗浄効率を良くするために、共重合体を、粉碎機等を用いて平均粒子径が0.3～4mm程度に粉碎して粒状にしておくことが好ましい。なお、平均粒子径は種々のメッシュサイズのふるいにかかけ、重量比から算出する方法、或いは、抜き取って顕微鏡で観察して算出する方法による。

[0048] 洗浄溶媒は、酢酸とイソプロパノールを含む混合溶媒である。この混合溶媒は、高分子中に浸潤して酢酸と金属触媒とがキレートを生成し溶液中に抽出する働きを有している。混合溶媒中の酢酸とイソプロパノールの体積比は、45/55～55/45の範囲であり、47/53～53/47の範囲が好ましい。なお、必要に応じイソプロパノールに加え酢酸エチルを少量添加しても良く、その場合イソプロパノールに対し、体積比において20%以下、好ましくは10%程度とする。

[0049] 洗浄に用いる混合溶媒の量(浴比)は、例えば、1回の洗浄あたり、高分子の乾燥重量1kgに対し1L以上、好ましくは3L以上、より好ましくは3～10L程度である。洗

浄方法は、洗浄時の混合溶媒の温度を40℃未満、好ましくは15～30℃程度として、これに高分子を浸漬し攪拌する方法が採用される。混合溶媒の交換回数は、4回以上、好ましくは5～9回程度とし、トータルの洗浄時間が30時間以上、好ましくは30～72時間程度とする。

[0050] 洗浄の初期においては、高分子中の金属触媒の残存量が多いため、溶媒の浴比を比較的大きくし(例えば、高分子の乾燥重量1kgに対し4～8L程度)、及び／又は、1回当たりの洗浄溶媒の交換時間を短くすることが好ましい。洗浄の後半においては、溶媒の浴比を小さくし(高分子の乾燥重量1kgに対し3～6L程度)、及び／又は、洗浄時間を長くすることが好ましい。

[0051] 更に、この後イソプロパノールにて適宜洗浄することにより酢酸を除去することが長期保存における分子量低下の懸念を解消できるため好ましい。

[0052] 洗浄後の高分子は、乾燥工程に供される。乾燥は15～60℃程度、好ましくは20～50℃程度で、6時間以上、好ましくは10～150時間程度乾燥して有機溶媒を除去する。好ましくは、一旦、20～35℃程度で10～30時間程度予備乾燥してイソプロパノールを除去した後、35～50℃程度で40～100時間程度乾燥するのが好ましい。いずれも、乾燥は常圧～減圧(例えば、0.01～0.1Pa程度)の条件であればよく、特に、0.01～0.05Pa程度で真空乾燥するのが好ましい。かかる乾燥条件を採用することにより、高分子の分子量の低減を極力抑えることができる。

[0053] 本発明の生体内分解吸収性高分子は、上記の工程で製造されるが、該生体内分解吸収性高分子の金属触媒の含有量(金属換算)は、1ppm未満であり、好ましくは0.1～0.95ppm、より好ましくは0.1～0.7ppm、特に好ましくは0.1～0.5ppmである。

[0054] また、生体内分解吸収性高分子の重量平均分子量(Mw)は、50000～800000程度であり、好ましくは100000～650000程度、より好ましくは210000～500000程度である。特に、洗浄前に対する洗浄後の共重合体の重量平均分子量の保持率が75%以上、さらに80%以上である。本発明の方法よれば、洗浄工程における分子量の低下を極力抑制することができる。

3. 用途

本発明の生体内分解吸収性高分子は、金属触媒の含有量(金属換算)が1 ppm未満と極めて低く、生体内に埋入しても安全であり、一般的な成形加工が容易であるという特徴を有している。そのため、医療用具原料(医療用インプラント等)として好適に用いられる。医療用インプラントとしては、縫合糸、骨接合材、骨折用固定材、組織補填材、組織補強材、組織被覆材、組織再生用基材、組織補綴材、癒着防止材、人工血管、人工弁、ステント、クリップ、繊維布、止血材、接着剤及びコーティング剤等が例示され、これらはいずれも公知の成形方法により成形することができる。

発明の効果

- [0055] 本発明(第I発明及び第II発明)によれば、ラクチドと ϵ -カプロラク톤の共重合反応後の高分子を、所定の割合の酢酸とイソプロパノール混合溶媒で洗浄及び乾燥することにより、重合反応時の金属触媒に由来する金属の含有量を低減し、かつ、分子量の低下が少ない生体内分解吸収性高分子を製造することができる。得られた生体内分解吸収性高分子は、従来のものと物理化学的特性において遜色なく、しかも一般的な工業的方法により加工が出来ることから、特に医療用具原料(医療用インプラント等)として好適に利用できる。

図面の簡単な説明

- [0056] [図1]試験例I-3における高分子の乾燥温度と分子量保持率との関係を示すグラフである。
- [図2]試験例II-3における高分子の乾燥温度と分子量保持率との関係を示すグラフである。

発明を実施するための最良の形態

- [0057] 次に本発明を、以下の製造例、実施例及び試験例によって更に詳述する。

[0058] 第I発明

[製造例I-1]

ガラス反応管に、ラクチド及び ϵ -カプロラク톤(50:50、モル比)を入れ、これにオクチル酸スズ300 ppm(スズ金属換算:87 ppm)加えて、窒素雰囲気下、常法により重合することにより、重量平均分子量40万の高分子を得た。その高分子を粉砕機で粉砕し、平均粒子径3.0mmの粒状の高分子を得た。この高分子中の残存スズ量は、80 pp

mであった。

[0059] なお、平均粒子径は種々のメッシュサイズのふるいにかけて、重量比から算出した。

[試験例I-1]

製造例I-1で得られた高分子を、高分子の重量1kgに対して5Lの表1に示す混合溶液に浸漬して、攪拌装置を用いて20℃にて4時間攪拌し、溶液を入れ換えて4時間攪拌し、さらに溶液を入れ換えて16時間攪拌洗浄した。この一連の操作を3回繰り返した。即ち、トータル72時間、同一組成の溶液で計9回洗浄した。次いで、5Lのイソプロパノールに浸漬し、20℃にて1時間、更に液を入れ換え1時間、イソプロパノールによる攪拌洗浄を行った。

[0060] 得られた高分子を、30℃で24時間真空乾燥(0.01Pa)し、次いで40℃で48時間真空乾燥(0.01Pa)して溶媒を除去した。

[0061] 得られた高分子について、金属触媒の含有量(残存スズ量)と分子量保持率を測定した。その結果を、表1に示す。なお、測定方法は以下の通りである。

(1) 金属触媒の含有量の測定

得られた高分子を、硫酸／硝酸混液(1:1、体積比)に添加し、緩やかに加熱して有機分を分解した後、市販のスズ標準液(塩化スズ二水和物、和光純薬製)をスタンダードとして用いて、プラズマ発光分析機(CID-AP型、日本ジャーレル・アッシュ製)にて定量を行った。

(2) 分子量の測定

高分子をクロロホルムに溶解し、ゲルパーミエーションクロマトグラフィー(GPC)にてポリスチレン標準品をスタンダードとして用いて、重量平均分子量(Mw)を測定した。分子量保持率(%)は下記の式で示される。

[0062]
$$\text{分子量保持率(\%)} = (\text{洗浄後の高分子の重量平均分子量}) / (\text{洗浄前の高分子の重量平均分子量}) \times 100$$

[0063] [表1]

	洗浄溶媒の体積比 (%)			ポリマーの 状態	残存スズ 量	分子量保持 率
	酢酸	イソプロパノ ール	酢酸エチル			
比較例 I-1	10%	90%	—	膨潤	C	A
比較例 I-2	20%	80%	—	膨潤	B	A
実施例 I-1	30%	70%	—	膨潤	A	A
実施例 I-2	40%	60%	—	膨潤	A	A
比較例 I-3	50%	50%	—	溶解		
実施例 I-3	30%	65%	5%	膨潤	A	A

残存スズ量 A : 1ppm 未満 B : 1～6ppm 未満 C : 6ppm 以上

分子量保持率 A : 75～100% B : 60%～75%未満 C : 60%未満

[0064] 表1より、実施例I-1～I-3の高分子は、金属触媒に由来するスズの残存量が1ppm未満に低減されるとともに、洗浄後の分子量保持率が高く外観も問題はなく、しかも洗浄前後で物理的特性にほとんど変化はなかった。

[0065] これに対し、比較例I-1、I-2では分子量保持率は良好であるがスズの残存量が大きくなった。また、比較例I-3では酢酸の割合が大きいため高分子が溶解してしまった。

[試験例I-2] 洗浄温度と残存スズ量及び分子量保持率の関係

製造例I-1で得られた高分子を、高分子の重量1kgに対して5Lの表1の実施例I-1に示す混合溶液に浸漬して、それぞれ20℃、30℃、40℃にて攪拌装置を用いて4時間攪拌し、溶液を入れ換えて4時間攪拌し、さらに溶液を入れ換えて16時間攪拌洗浄した。この一連の操作を3回繰り返した。即ち、トータル72時間、同一組成の溶液で計9回洗浄した。

[0066] この洗浄操作の途中、3回目、5回目、6回目、8回目、9回目の洗浄終了時に20gサンプリングした。サンプリングした高分子を、100mLのイソプロパノールに浸漬して、攪拌装置を用いて20℃にて1時間攪拌し、溶液を入れ換えて1時間攪拌した。即ち、トータル2時間イソプロパノールのみで洗浄した。得られた高分子を、30℃で24時間真空乾燥(0.01Pa)し、次いで40℃で48時間真空乾燥(0.01Pa)して溶媒を除去した。

[0067] 得られた高分子について、金属触媒の含有量(残存スズ量)と分子量保持率を測定した。その結果を、表2に示す。なお、測定方法は試験例I-1に記載されている方

法と同様である。

[0068] 表2に洗浄温度と残存スズ量の経時変化を、表3に洗浄温度と分子量保持率の経時変化を示す。

[0069] [表2]

残存スズ量 (ppm)			
時間 (h)	20℃	30℃	40℃
0	79	79	79
24	2.8	1.6	1.7
32	1.1	0.5	0.5
48	0.5	0.5	
56			
72			

斜線部：検出限界(0.5ppm)未満

[0070] [表3]

分子量保持率 (%)			
時間 (h)	20℃	30℃	40℃
0	100	100	100
24	92	89	71
32	87	86	67
48	83	81	57
56	81	82	51
72	82	75	49

[0071] 表2より、いずれの温度においても本洗浄方法により残存スズ量を1ppm未満に低減することが可能であった。残存スズ量が1ppm未満に低減するのに必要な時間は40℃の場合が最も短かったが、表3より40℃の場合は経時的に分子量が大きく低下してしまった。

[0072] 一方、洗浄温度が20℃と30℃の場合、表2より残存スズ量が1ppm未満に到達する時間に顕著な違いは見られなかったが、表3より20℃の方が30℃に比べて分子量保持率が高くなるという傾向が見られた。

[試験例I-3] 乾燥温度と分子量保持率の関係

製造例I-1で得られた高分子を、試験例I-1の実施例I-1に示す洗浄方法で乾

燥前まで操作を行った。洗浄が終了した高分子を30℃で24時間乾燥した後、40℃で48時間又は70℃で12時間真空乾燥(0.01Pa)して溶媒を除去した。

- [0073] 図1より40℃で乾燥した実施例I-1の高分子の分子量保持率は82.2%であるが、70℃で乾燥した高分子の分子量保持率は61.0%と大きく低下した。

[0074] 第II発明

[製造例II-1]

ガラス反応管に、ラクチド及び ϵ -カプロラクトン(75:25、モル比)を入れ、これにオクチル酸スズ300 ppm(スズ金属換算:87 ppm)加えて、窒素雰囲気下、常法により重合することにより、重量平均分子量70万の高分子を得た。その高分子を粉砕機で粉砕し、平均粒子径3.0mmの粒状の高分子を得た。この高分子中の残存スズ量は、80 ppmであった。

- [0075] なお、平均粒子径は種々のメッシュサイズのふるいにかけて、重量比から算出した。

[試験例II-1]

製造例II-1で得られた高分子を、高分子の重量1kgに対して5Lの表4に示す混合溶液に浸漬して、攪拌装置を用いて20℃にて4時間攪拌し、溶液を入れ換えて4時間攪拌し、さらに溶液を入れ換えて16時間攪拌洗浄した。この一連の操作を2回繰り返した。即ち、トータル48時間、同一組成の溶液で計6回洗浄した。次いで、5Lのイソプロパノールに浸漬し、20℃にて1時間、更に液を入れ換え1時間、イソプロパノールによる攪拌洗浄を行った。

- [0076] 得られた高分子を、30℃で24時間真空乾燥(0.01Pa)し、次いで40℃で48時間真空乾燥(0.01Pa)して溶媒を除去した。

- [0077] 得られた高分子について、金属触媒の含有量(残存スズ量)と分子量を測定した。その結果を、表4に示す。なお、測定方法は以下の通りである。

(1) 金属触媒の含有量の測定

得られた高分子を、硫酸/硝酸混液(1:1、体積比)に添加し、緩やかに加熱して有機分を分解した後、市販のスズ標準液(塩化スズ二水和物、和光純薬製)をスタンダードとして用いて、プラズマ発光分析機(CID-AP型、日本ジャーレル・アッシュ製)にて定量を行った。

(2) 分子量の測定

高分子をクロロホルムに溶解し、ゲルパーミエーションクロマトグラフィー (GPC) にてポリスチレン標準品をスタンダードとして用いて、重量平均分子量 (Mw) を測定した。分子量保持率 (%) は次式で示される。

$$[0078] \quad \text{分子量保持率 (\%)} = (\text{洗浄後の高分子の重量平均分子量}) / (\text{洗浄前の高分子の重量平均分子量}) \times 100$$

[0079] [表4]

	洗浄溶媒の体積比 (%)					ポリマーの 状態	残存スズ 量	分子量保 持率
	酢酸	イソプロパノール	エチレングリコール	アセトン	酢酸エチル			
比較例 II-1	50%			50%	—	溶解		
比較例 II-2	50%		25%		25%	膨潤	B	C
比較例 II-3	10%	80%			10%	膨潤	B	A
比較例 II-4	10%	90%			—	膨潤	C	A
比較例 II-5	30%	70%			—	膨潤	B	A
実施例 II-1	50%	50%			—	膨潤	A	A
比較例 II-6	70%	30%				溶解		

残存スズ量 A: 1ppm 未満 B: 1~6ppm 未満 C: 6ppm 以上

分子量保持率 A: 75~100% B: 60%~75% 未満 C: 60% 未満

[0080] 表4より、実施例II-1の高分子は、金属触媒に由来するスズの残存量が1ppm未満に低減されるとともに、洗浄後の分子量保持率が高く外観も問題はなく、しかも洗浄前後で物理的特性にほとんど変化はなかった。

[0081] これに対し、比較例II-2~II-5では分子量保持率はスズの残存量が1ppmを超えており、さらに比較例II-2では分子量保持率が大幅に低下した。また、比較例II-1、II-6では高分子が溶解してしまった。

[試験例II-2] 洗浄温度と残存スズ量及び分子量保持率の関係

製造例II-1で得られた高分子を、高分子の重量1kgに対して5Lの表4の実施例II-1に示す混合溶液に浸漬して、それぞれ20℃又は40℃にて攪拌装置を用いて4時間攪拌し、溶液を入れ換えて4時間攪拌し、さらに溶液を入れ換えて16時間攪拌洗浄した。この一連の操作を2回繰り返した。即ち、トータル48時間、同一組成の溶液で計6回洗浄した。

[0082] この洗浄操作の途中、2回目、3回目、5回目、6回目の洗浄終了時に20gサンプリングした。サンプリングした高分子を、100mLのイソプロパノールに浸漬して、攪拌装置を用いて20℃にて1時間攪拌し、溶液を入れ換えて1時間攪拌した。即ち、トータル2時間イソプロパノールのみで洗浄した。得られた高分子を、30℃で24時間真空乾燥(0.01Pa)し、次いで40℃で48時間真空乾燥(0.01Pa)して溶媒を除去した。

[0083] 表5に洗浄温度と残存スズ量の経時変化を、表6に洗浄温度と分子量保持率の経時変化を示す。

[0084] [表5]

残存スズ量 (ppm)		
時間 (h)	20℃	40℃
0	73	73
8	3.6	1.6
24	1.0	0.4
32	0.5	
48	0.5	

[0085] [表6]

分子量保持率 (%)		
時間 (h)	20℃	40℃
0	100	100
8	92	79
24	90	71
32	91	53
48	95	46

[0086] 表5より、いずれの温度においても本洗浄方法により残存スズ量を1ppm未満に低減することが可能であった。残存スズ量が1ppm未満に低減するのに必要な時間は40℃の場合が短かったが、表6より40℃の場合は経時的に分子量が低下してしまった。一方、洗浄温度が20℃の場合、48時間後でも分子量保持率が90%以上高く維持された。

[試験例II-3]乾燥温度と分子量保持率の関係

製造例II-1で得られた高分子を、試験例II-1の実施例II-1に示す洗浄方法で乾燥前まで操作を行った。洗浄が終了した高分子を30℃で24時間乾燥した後、40℃で48時間又は70℃で12時間真空乾燥(0.01Pa)して溶媒を除去した。

[0087] 図2より40℃で乾燥した実施例II-1の高分子の分子量保持率は78.7%であるが、70℃で乾燥した高分子の分子量保持率は54.6%と大きく低下した。

請求の範囲

- [1] ラクチドと ϵ -カプロラク톤の共重合体からなり、金属触媒の含有量が金属換算で1ppm未満である生体内分解吸収性高分子。
- [2] モル比40／60～60／40の範囲のラクチドと ϵ -カプロラク톤の共重合体、又は、モル比65／35～85／15の範囲のラクチドと ϵ -カプロラク톤の共重合体からなり、金属触媒の含有量が金属換算で1ppm未満である請求項1に記載の生体内分解吸収性高分子。
- [3] 請求項1又は2に記載の生体内分解吸収性高分子を含有する医療用インプラント。
- [4] 金属触媒の含有量が金属換算で1ppm未満である生体内分解吸収性高分子の製法であって、(1)モル比40／60～60／40の範囲のラクチドと ϵ -カプロラク톤を、金属触媒の存在下で共重合させて共重合体を製造する工程、及び(2)該共重合体を、40℃未満の温度で、酢酸とイソプロパノールを体積比25／75～45／55の範囲で含む混合溶媒で洗浄及び乾燥する工程を有することを特徴とする製法。
- [5] 工程(1)において、ラクチドを構成する乳酸がL体、D体又はDL体である請求項4に記載の製法。
- [6] 工程(2)において、洗浄時の混合溶媒の温度が15～30℃程度である請求項4又は5に記載の製法。
- [7] 工程(2)において、混合溶媒の交換回数が5回以上であり、トータルの洗浄時間が48時間以上である請求項4～6のいずれかに記載の製法。
- [8] 金属触媒が、オクチル酸スズ(II)、2-エチルヘキサン酸スズ、トリフェニルスズアセテート、酸化スズ、酸化ジブチルスズ、シュウ酸スズ、塩化スズ及びジブチルスズジラウレートからなる群より選ばれる少なくとも1種である請求項4～7のいずれかに記載の製法。
- [9] 工程(2)において、洗浄後の共重合体を20～35℃程度で10～30時間程度真空乾燥した後、35～50℃程度で40～100時間程度真空乾燥することを特徴とする請求項4～8のいずれかに記載の製法。
- [10] 生体内分解吸収性高分子中の金属触媒の含有量を金属換算で1ppm未満に低減化する方法であって、(1)モル比40／60～60／40の範囲のラクチドと ϵ -カプロラ

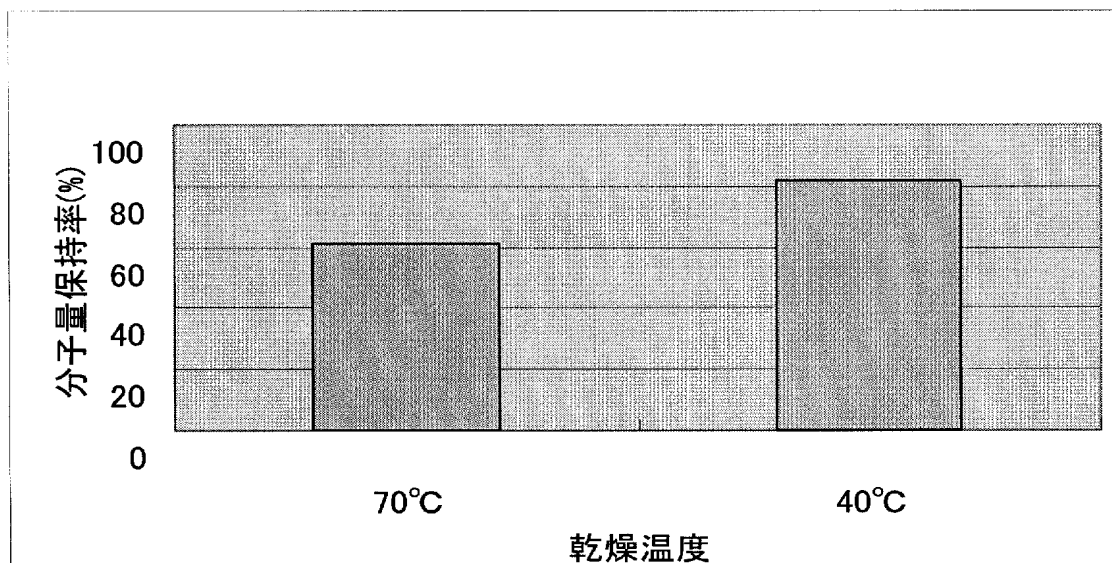
クトンを、金属触媒の存在下で共重合させて共重合体を製造する工程、及び(2)該共重合体を、40℃未満の温度で、酢酸とイソプロパノールを体積比25/75～45/55の範囲で含む混合溶媒で洗浄及び乾燥する工程を有することを特徴とする方法。

- [11] 医療用インプラントの製法であって、(1)モル比40/60～60/40の範囲のラクチドと ϵ -カプロラク톤を、金属触媒の存在下で共重合させて共重合体を製造する工程、(2)該共重合体を、40℃未満の温度で、酢酸とイソプロパノールを体積比25/75～45/55の範囲で含む混合溶媒で洗浄及び乾燥して、金属触媒の含有量が金属換算で1ppm未満にする工程、及び(3)上記(2)で得られた共重合体を医療用インプラントに成形する工程を有することを特徴とする製法。
- [12] 医療用インプラントが、縫合糸、骨接合材、骨折用固定材、組織補填材、組織補強材、組織被覆材、組織再生用基材、組織補綴材、癒着防止材、人工血管、人工弁、ステント、クリップ、繊維布、止血材、接着剤及びコーティング剤からなる群より選ばれる1つである請求項11に記載の製法。
- [13] 金属触媒の含有量が金属換算で1ppm未満である生体内分解吸収性高分子の製法であって、(1)モル比65/35～85/15の範囲のラクチドと ϵ -カプロラク톤を、金属触媒の存在下で共重合させて共重合体を製造する工程、及び(2)該共重合体を、40℃未満の温度で、酢酸とイソプロパノールを体積比45/55～55/45の範囲で含む混合溶媒で洗浄及び乾燥する工程を有することを特徴とする製法。
- [14] 工程(1)において、ラクチドを構成する乳酸がL体、D体又はDL体である請求項13に記載の製法。
- [15] 工程(2)において、洗浄時の混合溶媒の温度が15～30℃程度である請求項13又は14に記載の製法。
- [16] 工程(2)において、混合溶媒の交換回数が4回以上であり、トータルの洗浄時間が30時間以上である請求項13～15のいずれかに記載の製法。
- [17] 金属触媒が、オクチル酸スズ(II)、2-エチルヘキサン酸スズ、トリフェニルスズアセテート、酸化スズ、酸化ジブチルスズ、シュウ酸スズ、塩化スズ及びジブチルスズジラウレートからなる群より選ばれる少なくとも1種である請求項13～16のいずれかに記

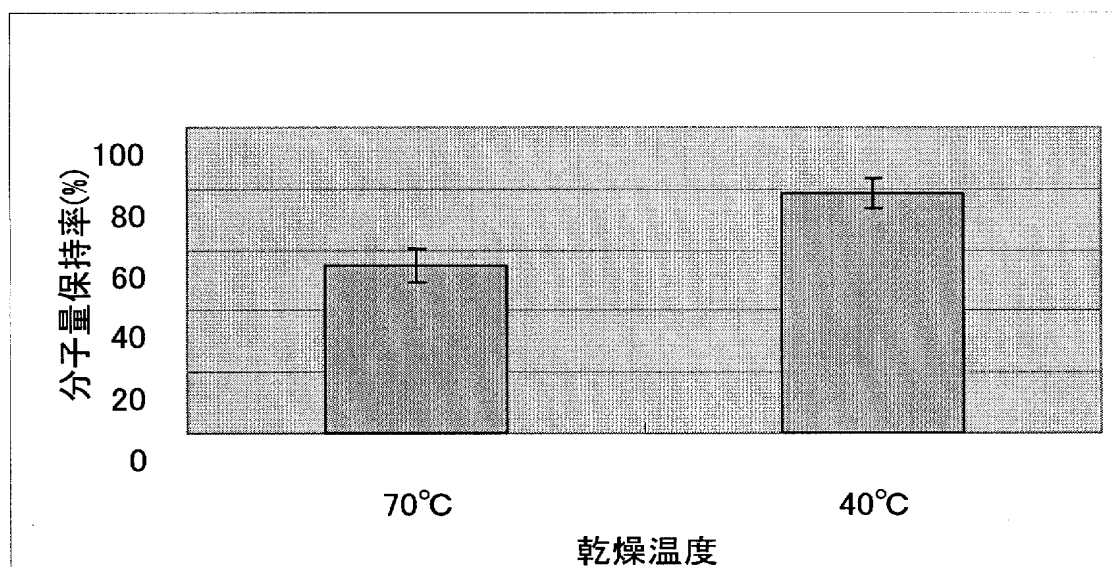
載の製法。

- [18] 工程(2)において、洗浄後の共重合体を20～35℃程度で10～30時間程度真空乾燥した後、35～50℃程度で40～100時間程度真空乾燥することを特徴とする請求項13～17のいずれかに記載の製法。
- [19] 生体内分解吸収性高分子中の金属触媒の含有量を金属換算で1ppm未満に低減化する方法であって、(1)モル比65／35～85／15の範囲のラクチドとε-カプロラク톤を、金属触媒の存在下で共重合させて共重合体を製造する工程、及び(2)該共重合体を、40℃未満の温度で、酢酸とイソプロパノールを体積比45／55～55／45の範囲で含む混合溶媒で洗浄及び乾燥する工程を有することを特徴とする方法。
- [20] 医療用インプラントの製法であって、(1)モル比65／35～85／15の範囲のラクチドとε-カプロラク톤を、金属触媒の存在下で共重合させて共重合体を製造する工程、(2)該共重合体を、40℃未満の温度で、酢酸とイソプロパノールを体積比45／55～55／45の範囲で含む混合溶媒で洗浄及び乾燥して、金属触媒の含有量が金属換算で1ppm未満にする工程、及び(3)上記(2)で得られた共重合体を医療用インプラントに成形する工程を有することを特徴とする製法。
- [21] 医療用インプラントが、縫合糸、骨接合材、骨折用固定材、組織補填材、組織補強材、組織被覆材、組織再生用基材、組織補綴材、癒着防止材、人工血管、人工弁、ステント、クリップ、繊維布、止血材、接着剤及びコーティング剤からなる群より選ばれる1つである請求項20に記載の製法。

[図1]



[図2]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2007/062212

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C08G63/08(2006.01)i, A61L17/00(2006.01)i, A61L27/00(2006.01)i, A61L31/00(2006.01)i, C08G63/90(2006.01)i, C08L101/16(2006.01)n

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C08G63/00-91, A61L17/00, A61L27/00, A61L31/00, C08L101/16

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2007
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2007 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2007

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

WPI

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	JP 6-116381 A (Mitsui Toatsu Chemicals, Inc.), 26 April, 1994 (26.04.94), Claims; Par. Nos. [0001], [0014] to [0020]; examples & EP 0591978 A2 & US 5386004 A	1-21 1-21
X Y	JP 7-102053 A (Mitsui Toatsu Chemicals, Inc.), 18 April, 1995 (18.04.95), Claims; Par. Nos. [0001], [0012] to [0024]; examples (Family: none)	1-21 1-21
X Y	JP 9-263629 A (Shimadzu Corp.), 07 October, 1997 (07.10.97), Claims; Par. Nos. [0008] to [0013], [0019], [0024], [0025]; examples (Family: none)	1-21 1-21

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
01 August, 2007 (01.08.07)

Date of mailing of the international search report
14 August, 2007 (14.08.07)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2007/062212

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 6-256492 A (Mitsui Toatsu Chemicals, Inc.), 13 September, 1994 (13.09.94), Claims; Par. Nos. [0008] to [0012]; examples (Family: none)	1-21
Y	JP 63-254128 A (Boehringer Ingelheim KG.), 20 October, 1988 (20.10.88), Claims; page 5, upper left column, line 3 to lower left column, line 13; page 6, upper right column, line 20 to lower right column, line 15; examples & EP 0283925 A2 & US 4810775 A	1-21
Y	JP 63-145327 A (Boehringer Ingelheim KG.), 17 June, 1988 (17.06.88), Claims; page 3, upper left column, line 18 to page 6, upper left column, line 20; examples & EP 0270987 A2 & US 4960866 A	1-21
Y	JP 60-501217 A (Hexcel Corp.), 01 August, 1985 (01.08.85), Claims; examples & US 4643734 A & WO 1984/004311 A1	1-21
P,X	JP 2006-182999 A (Gunze Ltd.), 13 July, 2006 (13.07.06), Claims; Par. Nos. [0048] to [0050]; examples (Family: none)	1-21
P,A	JP 2007-70413 A (Teijin Ltd.), 22 March, 2007 (22.03.07), Full text (Family: none)	1-21
A	JP 2000-191753 A (BMG Inc.), 11 July, 2000 (11.07.00), Full text (Family: none)	1-21
A	JP 6-501045 A (RIJKSUNIVERSITEIT TE GRONINGEN), 03 February, 1994 (03.02.94), Full text & EP 0548237 A1 & WO 1992/004393 A1	1-21

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2007/062212

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

The invention of claim 1 relates to a copolymer of lactide and ϵ -caprolactone having a specified metal catalyst content. The inventions of claims 4 and 13 relate to a process for the production of a copolymer of lactide and ϵ -caprolactone having a specified metal catalyst content. The inventions of claims 10 and 19 relate to a method for reducing the content of a metal catalyst in a copolymer of lactide and ϵ -caprolactone. The invention of claim 20 relates to a method for reducing the content of a metal catalyst in a copolymer of lactide and ϵ -caprolactone and producing a medical implant. The inventions

(continued to extra sheet)

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest
the

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, payment of a protest fee..
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2007/062212

Continuation of Box No.III of continuation of first sheet(2)

of claims 4, 10, 13 and 19 are different from one another in the copolymer units and the ratio of solvents employed. It is considered that these inventions lack novelty over the documents cited in the international search report. Therefore, it cannot be considered that there is any technical relationship involving a corresponding "special technical feature" among these inventions.

In conclusion, the present international application includes six inventions.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. C08G63/08(2006.01)i, A61L17/00(2006.01)i, A61L27/00(2006.01)i, A61L31/00(2006.01)i, C08G63/90(2006.01)i, C08L101/16(2006.01)n

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. C08G63/00-91, A61L17/00, A61L27/00, A61L31/00, C08L101/16

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 0 7 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 0 7 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 0 7 年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

WPI

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y	JP 6-116381 A (三井東圧化学株式会社) 1994.04.26 特許請求の範囲、【0001】、【0014】 - 【0020】、実施例 & EP 0591978 A2 & US 5386004 A	1-21 1-21
X Y	JP 7-102053 A (三井東圧化学株式会社) 1995.04.18 特許請求の範囲、【0001】、【0012】 - 【0024】、実施例 (ファミリーなし)	1-21 1-21

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

0 1 . 0 8 . 2 0 0 7

国際調査報告の発送日

1 4 . 0 8 . 2 0 0 7

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (I S A / J P)
郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

小出 直也

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 5 7

4 J

3 4 4 6

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリ*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP 9-263629 A (株式会社島津製作所) 1997. 10. 07	1-21
Y	特許請求の範囲、【0008】－【0013】、【0019】、【0024】、【0025】、実施例 (ファミリーなし)	1-21
Y	JP 6-256492 A (三井東圧化学株式会社) 1994. 09. 13 特許請求の範囲、【0008】－【0012】、実施例 (ファミリーなし)	1-21
Y	JP 63-254128 A (ベーリンガー、インゲルハイム、カーゲー) 1988. 10. 20, 特許請求の範囲、5 頁左上欄 3 行一同左下欄 1 3 行、 6 頁右上欄 2 0 行一同右下欄 1 5 行、実施例 & EP 0283925 A2 & US 4810775 A	1-21
Y	JP 63-145327 A (ベーリンガー インゲルハイム コマンデイツトゲ ゼルシヤフト) 1988. 06. 17, 特許請求の範囲、3 頁左上欄 1 8 行－ 6 頁左上欄 2 0 行、実施例 & EP 0270987 A2 & US 4960866 A	1-21
Y	JP 60-501217 A (ヘクセル コーポレーション) 1985. 08. 01 特許請求の範囲、実施例 & US 4643734 A & WO 1984/004311 A1	1-21
P, X	JP 2006-182999 A (グンゼ株式会社) 2006. 07. 13 特許請求の範囲、【0048】－【0050】、実施例 (ファミリーなし)	1-21
P, A	JP 2007-70413 A (帝人株式会社) 2007. 03. 22 全文 (ファミリーなし)	1-21
A	JP 2000-191753 A (株式会社ビーエムジー) 2000. 07. 11 全文 (ファミリーなし)	1-21
A	JP 6-501045 A (リュークスニベルシテイ ト テ グロニンゲン) 1994. 02. 03 全文 & EP 0548237 A1 & WO 1992/004393 A1	1-21

第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☐ 請求の範囲 _____ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

請求の範囲1に係る発明は、金属触媒の含有量が規定されたラクチドとε-カプロラクトンの共重合体に関するものであり、請求の範囲4, 13に係る発明は、金属触媒の含有量が規定されたラクチドとε-カプロラクトンの共重合体の製造方法に関するものであり、請求の範囲10, 19に係る発明は、ラクチドとε-カプロラクトンの共重合体の金属触媒含有量を低減する方法に関するものであり、請求の範囲20に係る発明は、ラクチドとε-カプロラクトンの共重合体の金属触媒含有量を低減し、医療用インプラントを製造する方法に関するものであり、そして、請求の範囲4, 10, 13, 19に係る発明は共重合単位、溶媒の割合が相違する。これらの発明は、国際調査報告に示された文献より進歩性が欠如すると解されることから、これらの発明の間に対応する「特別な技術的特徴」を含む技術的關係があるとは認められない。
よって、この国際出願に六の発明がある。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☒ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- ☐ 追加調査手数料の納付を伴う異議申立てがなかった。